

## S P E C I F I C A T I O N

## TITLE OF THE INVENTION:

SUSTAINED-RELEASE MICROSPHERE CONTAINING ANTISSYCHOTIC  
AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

## THE TECHNICAL FIELD:

The present invention relates to a sustained-release microsphere containing a hydrophobic antipsychotic as an active principle and the process for producing the same.

## THE BACKGROUND ART:

It is sometimes stated that, in psychiatric pharmacotherapy, maintenance therapy by means of long-term administration of a drug has become to be able to prevent a relapse and to give a patient normal-life guidance. However, in the present state of the maintenance therapy, an antipsychotic in the form of either tablets or fine granules has to be orally administered once or a few times a day, and the lowered compliance during the maintenance therapy is one of the causes which often lead to a relapse or re-hospitalization of the patient. Thus, there has been a necessity to conceive a measure for keeping the higher compliance after the patient has made a comeback to normal life, or while he is under clinical treatment as an out patient during the maintenance therapy.

Conventionally, the decanoic or enanthic ester of the effective principle has been used as persistent injection when said compliance requirement has to be even partially met. For example, the Japanese Laid-Open Patent Application Sho-56 (1981)-8,318 proposes the use of the decanoic ester of haloperidol or bromperidol. The decanoic or enanthic ester of fluphenazine is also known and is used in clinical treatments.

However, the persistent injection has some disadvantages. Its administration is limited only to the intramuscular injection. It is oil-soluble and the oil dispersion into muscular tissues is limited so that the tissue resistance upon the injection is significant, and its administration causes great aversion and pain to the patient. Also, while the ester form of the active principle gradually releases the active principle under the effect of esterase in vivo, thus gaining a sustained release effect, the drug release in vivo is generally dependent upon the transfer rate from the administered location to the lymphatic system as well as the enzyme activity, and thus possible variations in the sustained release effect are caused dependent on individuals and ages. Therefore, a need exists for a persistent injection which uses the active principle as it is.

Incidentally, the Japanese Laid-Open Patent Application Sho-62 (1987)-201,816, the Japanese Published Patent Application Hei-1(1989)-57,087, and the Japanese Laid-Open Patent Application Hei-2(1990)-124,814 disclose respectively sustained release microcapsules containing water-soluble drugs which enable the administration in once a week to a month, and a process for producing the same. Also, the Japanese Laid-Open Patent

Application Sho-55(1980)-33,414 discloses a so-called drying-in-liquid process, wherein microspheres are obtained by dissolving a hydrophobic drug and polylactic acid into a common organic solvent, adding a phase separator into the solution, forming an emulsion, and then removing the solvent.

**DETAILED EXPLANATION OF THE INVENTION:**

The inventors have extensively explored the possible means to improve the compliance during the maintenance therapy with a hydrophobic antipsychotic in order to develop a sustained release drug formulation using the active principle itself without any chemical modification. As the result, the inventors have eventually found that the drug can be released over a week or more almost at a constant rate, by enclosing the hydrophobic antipsychotic in a matrix comprising a bio-degradable and bio-compatible polymer to form a sustained release microsphere and administering the microsphere either hyperdermically or intramuscularly, thus completing the present invention.

The present invention relates to (1) a sustained release microsphere containing an antipsychotic enclosing the hydrophobic antipsychotic in a matrix comprising a bio-compatible polymer and (2) a process for producing the sustained release microsphere containing the antipsychotic, comprising preparation of an oil phase as the solution of the bio-compatible polymer, which contains the hydrophobic antipsychotic, addition of the oil phase into an aqueous phase followed by emulsification to form an O/W type emulsion, and

then elimination of the solvent in the oil phase from the emulsion by a drying-in-liquid process.

The hydrophobic antipsychotic to be used according to the present invention is selected from the group consisting of haloperidol, bromperidol, fluphenazine, chlorpromazine, sulpiride, carpipramine, clozapramine, mosapramine, risperidone, clozapine, olanzapine and seltindol, and their pharmacologically acceptable acid-addition salts. It is preferably selected from the group consisting of haloperidol, bromperidol, fluphenazine dimaleate, chlorpromazine, chlorpromazine hibenzate, sulpiride, carpipramine hydrochloride, carpipramine dimaleate, clozapramine hydrochloride, mosapramine hydrochloride, risperidone, clozapine, olanzapine and seltindol. Especially preferable is haloperidol or bromperidol.

The matrix composing the sustained release microsphere according to the present invention has to be able to endow the microsphere with the function of maintaining a constant drug concentration in blood plasma by a single administration, thus producing the pharmacological effect of the active principle over a prolonged period of time. As such a functional matrix, a bio-degradable and bio-compatible polymer is to be used. The sustained release microsphere according to the present invention is composed to entrap the hydrophobic antipsychotic in the functional matrix. Such a bio-compatible polymer may be a polymer or copolymer of a fatty acid ester, polyacrylic acid esters, polyhydroxylactic acids, polyalkylene oxalates, polyorthoester, polycarbonates and polyamino acids, which may

be used either alone or in the mixture of two or more. Said polymer or copolymer of a fatty acid ester may herein include polylactic acid, polyglycolic acid, polycitric acid, polymalic acid, a lactic/glycolic acid copolymer, which may be also used alone or in the mixture of two or more. Other polymers which may be used according to the present invention include one or more polymers from poly  $\alpha$ -cyano-acrylic acid ester, poly  $\beta$ -hydroxylactic acid, polytetramethylene oxalate, polyorthoester, polyethylene carbonate, poly  $\gamma$ -benzyl-L-glutamic acid, and poly L-alanine. Preferably used is polylactic acid, polyglycolic acid, or a lactic/ glycolic acid copolymer.

The average molecular weight of the bio-compatible polymer to be used in the present invention may be preferably in the range from about 2,000 to about 80,000, and more preferably in the range from about 5,000 to about 20,000. When the bio-compatible polymer used is a lactic/glycolic acid copolymer, the compositional ratio of lactic acid and glycolic acid may be in the range from about 100:0 to 50:50, preferably in the range from about 75:25 to 50:50.

The amount of the polymer to be used is dependent upon the required release rate and duration of the active principle, and is adjustable to the range from about 0.2 times to about 10,000 times the drug weight. The polymer is used preferably in the amount ranging from about 1 to about 1,000 times the drug weight as the matrix in the microsphere formulation .

The solution (the oil phase) containing said polymer is prepared by dissolving the polymer in a solvent. The

concentration of the polymer in the oil phase is selected in the range from about 0.5% to about 90% (W/W), preferably from about 2% to about 60% (W/W).

Said solvent may be selected among any solvents which have the boiling temperature at not higher than about 120°C, are substantially immiscible with water, and dissolve the polymer. For example, it may be a halogenated alkane (dichloromethane, chloroform, ethyl chloride, dichloroethane, trichloroethane, and others), ethyl acetate, ethyl ether, cyclohexane, benzene, n-hexane, toluene, and others, either alone or the mixture of two or more of them.

The process for producing the microsphere comprises: dissolving the bio-compatible polymer in a solvent; adding the hydrophobic antipsychotic to the polymer solution, either dissolving or dispersing the drug in the solution to prepare an oil phase; mixing the oil phase with an aqueous phase and emulsifying the mixture to prepare an O/W type emulsion, and then eliminating the solvent in the oil phase from the emulsion obtained by a drying-in-liquid process, thus preparing the microsphere.

When the drug is dispersed to prepare the oil phase, it may be used in a finely divided form. When it is used as fine crystals, the smooth surfaced microsphere can be obtained, and the resulting release rate of the active principle becomes closer to the zeroth order. It is supposed that the enhanced interaction due to the increased contact surface between said polymer and the drug suppresses the initial release rate,

while the increased drug surface increases the release rate in the later stage, thus causing the release rates closer to the zeroth order over the whole period. The average particle diameter of the finely divided drug may be in the range of not larger than than  $10 \mu\text{m}$ , and favorably in the range of not larger than than  $5 \mu\text{m}$  (the range from about 0.1 to about  $5 \mu\text{m}$ , and more favorably from 0.5 to  $5 \mu\text{m}$ ). The drug can be finely divided by means of conventional methods, including jet milling, ball milling, vibration milling, hammer milling, colloidal milling and others.

When the microsphere is prepared according to the present invention, it is preferable to use an emulsifying agent in the aqueous phase. The emulsifying agent may be generally any agent which can form a stable O/W type emulsion. For example, it may be an anionic surface active agent (such as sodium oleate, sodium stearate, sodium lauryl sulfate, and the like), a nonionic surface active agent (such as a polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, a polyoxyethylene castor oil derivative, and the like), polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl alcohol, carboxymethyl cellulose, lecithin, gelatin, and the like, which may be used either alone or in the mixture of two or more. The concentration of the emulsifying agent may be suitably selected in the range from about 0.01% to about 20%, preferably in the range from about 0.05% to about 10%.

The solvent used in the oil phase may be eliminated by means of conventional methods (as regards to a drying-in-liquid process, refer to Tamotsu Kondo: "Microcapsules--Their Functions and Applications", p.78, published by the Japanese

Standards Association, a foundation, on March 20, 1991). According to these methods, the solvent is eliminated either by gradually reducing the pressure under agitation with a propeller turbine, a magnetic stirrer, or other means or by regulating the vacuum level in a rotary evaporator or any other means.

The microsphere thus prepared may be recovered by means of centrifugal separation or filtration, and then repeatedly washed out of the free drug, the emulsifying agent, and other undesirable materials, which remain on the surface of the microsphere, with distilled water for several times. If necessary, water and solvent in the microsphere are removed under heating and in vacuum in order to complete their elimination.

The microsphere thus obtained is lightly ground, if required, and is filtered off the over-sized. The particle size of the microsphere may be, when the microsphere is to be used as the suspension for injection, within the range satisfactory for its dispersibility and passage through a hypodermic needle. For example, the average particle diameter may be within the range from about  $0.5 \mu\text{m}$  to about  $400 \mu\text{m}$ , more preferably within the range from about  $0.5 \mu\text{m}$  to about  $200 \mu\text{m}$ .

The microsphere according to the present invention may be used together with a dispersing agent (such as Polysorbate 80, a sodium salt of carboxymethyl cellulose, sodium alginate, and others), a preservative (such as methyl paraben, propyl paraben, benzyl alcohol, chlorobutanol, and others), an

isotonic agent (sodium chloride, glycerin, sorbitol, glucose, and others) and the like, to form an aqueous suspension, or it may be dispersed into olive oil, sesame oil, peanut oil, cotton seed oil, corn oil and others to form an oil suspension so that the sustained release injection is formulated. In order to alleviate the feeling of the tissue resistance upon injection, it is desirable to use the sustained release microsphere according to the present invention as the aqueous suspension formulation.

Moreover, in addition to the above mentioned formulation, the sustained release injection containing the microsphere according to the present invention, may be formulated by addition of injection-grade distilled water or a suitable dispersion medium, when it is to be administered, to the solid material which has been prepared by re-dispersion after the addition of an excipient (such as mannitol, sorbitol, lactose, glucose, and others), followed by freeze drying or spray drying. The solid material provides a stabler sustained-release formulation for injection.

The administrative dosage of the hydrophobic antipsychotic as the active principle in the sustained release microsphere according to the present invention, is dependent upon the subject disease to be treated, the symptoms and age of the patient, and the like. Ordinary adults may be administered with an injection in the range from 5 to 5,000 mg, preferably 10 to 2,000 mg. Because the formulation according to the present invention releases the active principle depending upon the hydrolysis of the polymer by water, the individual

differences of the release rate are minimal, and the injection can be administered not only intramuscularly but also hypodermically.

**BRIEF DESCRIPTION OF DRAWINGS:**

Figure 1 shows the time lapse change of the residual amounts of bromperidol in the location where the microsphere, prepared in Examples 1 through 3, was intramuscularly administered by injection.

Figure 2 shows the time lapse change of the haloperidol concentration in the blood plasma, after the haloperidol-containing microsphere which had been prepared in Example 4 was intramuscularly administered to rats.

Figure 3 shows the results from the in vitro release testing with the microsphere prepared in Examples 3.

**ULTIMATE MODES FOR PRACTICE OF THE INVENTION:**

In the following illustrative Examples and Experimental Examples, the present invention shall be further explained in details:

**EXAMPLE 1.**

A copolymer of dl-lactic acid and glycolic acid (50:50) with the molecular weight of about 20,000 was dissolved in 3 ml of dichloromethane to a 40 % solution. Into this solution, 190 mg

of bromperidol (with the average particle size of  $13.0 \mu\text{m}$ ) was dissolved. The mixed solution thus obtained was poured into 1,000 ml of a 0.5% solution of polyvinyl alcohol (Gosenol EG-40 manufactured by the Nippon Synthetic Chemical Industry Co.). The mixture was dispersed with a homogenizer (made by Specialty Apparatus Industry Co.) to prepare an O/W type emulsion. Then, the O/W type emulsion was slowly stirred with an ordinary stirrer. After solid microspheres had been formed as dichloromethane had evaporated, they were collected with a centrifugal separator, and washed simultaneously with distilled water. The collected microspheres were freeze-dried to powder.

#### EXAMPLE 2.

Poly(dl-lactic acid) with the molecular weight of about 10,000 was dissolved in 3 ml of dichloromethane to a 20% solution. Into this solution, 190 mg of bromperidol (with the average particle size of  $2.5 \mu\text{m}$ ) was suspended. From this mixed solution thus obtained, the microspheres containing bromperidol were prepared in the same manner as in EXAMPLE 1.

#### EXAMPLE 3.

Poly(dl-lactic acid) with the molecular weight of about 20,000 was dissolved in 3 ml of dichloromethane to a 20% solution. Into this solution, 190 mg of bromperidol (with the average particle size of  $2.5 \mu\text{m}$ ) was dissolved. From this mixed solution thus obtained, the microspheres containing bromperidol were prepared in the same manner as in EXAMPLE 1.

EXAMPLE 4.

Poly(dl-lactic acid) with the molecular weight of about 10,000 was dissolved in 4 ml of dichloromethane to a 30 % solution. Into this solution, 380 mg of haloperidol (with the average particle size of  $3.0 \mu\text{m}$ ) was suspended. From this mixed solution thus obtained, the microspheres containing haloperidol were prepared in the same manner as in EXAMPLE 1.

EXAMPLE 5.

Using fulphenazine dimaleate, chlorpromazine, chlorpromazine hibenzate, sulpiride, carpipramine hydrochloride, carpipramine dimaleate, clozapramine hydrochloride, mosapramine hydrochloride, risperidone, clozapine, oranzapine, or seltindol as the active principle, the microspheres were prepared in the same manner as in the above EXAMPLES.

EXPERIMENTAL EXAMPLE 1.

Bromperidol-containing microspheres which had been prepared in said EXAMPLES 1 through 3 were suspended in physiological salt solution. The suspension was administered at the dosage of 12.5 mg as bromperidol to SD-strain male rats (15 weeks old) by injection into femoral muscles. After a certain time lapse, microspheres remaining in the administered location were recovered once every hour, and the residual amounts of bromperidol were determined. The results confirmed, as shown in Figure 1, that the drug release was almost at the constant

rate over the tested period.

#### EXPERIMENTAL EXAMPLE 2.

Haloperidol-containing microspheres which had been prepared in said EXAMPLE 4 were suspended in the 0.5% carboxymethyl cellulose sodium salt solution, which had been made isotonic with mannitol. The suspension was administered at the dosage of 25 mg as haloperidol to SD-strain male rats (13 weeks old) by injection into femoral muscles. After a certain time lapse, blood was sampled once every hour from the eye vein, and the haloperidol concentrations in the blood were determined. The results confirmed, as shown in Figure 2, that the haloperidol concentrations in the blood remained almost at the same level over the tested period.

#### EXPERIMENTAL EXAMPLE 3.

In 20 ml of physiological salt solution, 25 mg of the Bromperidol-containing microspheres which had been prepared according to the following Formulas A or B were dispersed. The dispersion was shaken at the temperature of 37°C and the rate of 80 times/minute, using a thermostatic chamber-shaker (made by Yamato Scientific Co.). The sample liquids were taken as time lapsed, and the release rates were determined by means of a UV-absorption (245 nm) spectrophotometry. The results are shown in Figure 3. The microspheres prepared according to Formula A, which contained finely divided bromperidol, were confirmed to have the drug release at the zeroth order.

Formula A.

Poly(dl-lactic acid) with the molecular weight of about 5,000 was dissolved in 3 ml of dichloromethane to a 12 % solution. Into this solution, 190 mg of bromperidol (with the average particle size of  $2.5 \mu\text{m}$ ) was suspended. From this mixed solution thus obtained, the microspheres containing bromperidol were prepared in the same manner as in EXAMPLE 1.

Formula B.

Instead of bromperidol having the average particle size of  $2.5 \mu\text{m}$  used in Formula A, unpulverized bromperidol having the average particle size of  $13.0 \mu\text{m}$  was used.

POSSIBLE EXPLOITATION IN INDUSTRY:

The sustained release microsphere formulation containing an antipsychotic agent according to the present invention has the following characteristics, and therefore a remarkable improvement can be expected in the compliance during the maintenance therapy for psychiatric patients:

- (1) When a long term administration is necessary, one injection every one to eight weeks, instead of every day administration, is sufficient to exhibit a desired pharmacological effect.
- (2) The use of the bio-compatible polymer serves to dispense entirely with any surgical operation such as implantation,

facilitates hypodermical and intramuscular injection in the same way as general suspension injection is used, and can dispense with the later withdrawal of the microsphere.

(3) The microsphere can be administered with little aversion and pain.

## C L A I M S

1. A sustained release microsphere comprising an antipsychotic entrapping the hydrophobic antipsychotic in a matrix derived from a bio-compatible polymer.
2. The sustained release microsphere comprising an antipsychotic as defined in Claim 1, wherein said hydrophobic antipsychotic is selected from haloperidol, bromperidol, fluphenazine, chlorpromazine, sulpiride, carpipramine, clozapramine, mosapramine, risperidone, clozapine, olanzapine and seltindol, and their pharmacologically acceptable acid addition salts.
3. The sustained release microsphere comprising an antipsychotic as defined in Claim 1 or 2, wherein said hydrophobic antipsychotic is selected from haloperidol, bromperidol, fluphenazine dimaleate, chlorpromazine, chlorpromazine hibenzate, sulpiride, carpipramine hydrochloride, carpipramine dimaleate, clozapramine hydrochloride, mosapramine hydrochloride, risperidone, clozapine, olanzapine and seltindol.
4. The sustained release microsphere comprising an antipsychotic as defined in Claim 1, wherein said hydrophobic antipsychotic is selected from haloperidol and bromperidol.

5. The sustained release microsphere comprising an antipsychotic as defined in Claim 1, wherein said bio-compatible polymer is selected from one or more of the polymer or copolymer of a fatty acid ester, polyacrylic acid ester, polyhydroxylactic acid, polyalkylene oxalate, polyortho-ester, polycarbonate and polyamino acid.
6. The sustained release microsphere comprising an antipsychotic as defined in any of the Claims 1 through 5, wherein said bio-compatible polymer is the polymer or copolymer of a fatty acid ester, which is selected from one or more of polylactic acid, polyglycolic acid, polycitric acid, polymalic acid, and lactic/glycolic acid copolymer.
7. The sustained release microsphere comprising an antipsychotic as defined in any of Claims 1 through 6, wherein said bio-compatible polymer is selected from one or more of polylactic acid, polyglycolic acid, polycitric acid, polymalic acid, a lactic/glycolic acid copolymer, poly  $\alpha$ -cyanoacrylic acid ester, poly  $\beta$ -hydroxylactic acid, polytetramethylene oxalate, polyorthoester, polyethylene carbonate, poly  $\gamma$ -benzyl-L-glutamic acid, and poly L-alanine.
8. The sustained release microsphere comprising an antipsychotic as defined in any of Claims 1 through 7, wherein said hydrophobic antipsychotic is in the form of fine crystals having the average particle size of no more than 5  $\mu$ m.

9. The sustained release microsphere comprising an antipsychotic as defined in any of Claims 1 through 8, wherein said sustained release microsphere containing an antipsychotic is an aqueous dispersion.

10. A process for producing a sustained release microsphere comprising an antipsychotic, comprising preparation of an oil phase as the solution of a bio-compatible polymer which contains a hydrophobic antipsychotic, addition of the oil phase into an aqueous phase followed by emulsification to form an O/W type emulsion, and then elimination of the solvent in the oil phase from the emulsion by a drying-in-liquid process.

11. The process for producing a sustained release microsphere comprising an antipsychotic as defined in Claim 10 wherein the hydrophobic antipsychotic is selected from haloperidol, bromperidol, fluphenazine, chlorpromazine, sulpiride, carpipramine, clozapramine, mosapramine, risperidone, clozapine, olanzapine and seltindol, and their pharmacologically acceptable acid addition salts.

12. The process for producing a sustained release microsphere comprising an antipsychotic as defined in Claim 10 or 11, wherein the hydrophobic antipsychotic is selected from haloperidol, bromperidol, fluphenazine dimaleate, chlorpromazine, chlorpromazine hibenzate, sulpiride, carpipramine hydrochloride, carpipramine dimaleate, clozapramine hydrochloride, mosapramine hydrochloride, risperidone, clozapine, olanzapine and seltindol.

13. The process for producing a sustained release microsphere comprising an antipsychotic as defined in Claim 10 wherein the hydrophobic antipsychotic is selected from haloperidol and bromperidol.

14. The process for producing a sustained release microsphere comprising an antipsychotic as defined in Claim 10 wherein said bio-compatible polymer is selected from one or more of the polymer or copolymer of a fatty acid ester, polyacrylic acid ester, polyhydroxylactic acid, polyalkylene oxalate, polyortho-ester, polycarbonate, and polyamino acid.

15. The process for producing a sustained release microsphere comprising an antipsychotic as defined in any of Claims 10 through 14, wherein said bio-compatible polymer is the polymer or copolymer of a fatty acid ester, which is selected from one or more of polylactic acid, polyglycolic acid, polycitric acid, polymalic acid, lactic/glycolic acid copolymer,

16. The process for producing a sustained release microsphere comprising an antipsychotic as defined in any of Claims 10 through 15, wherein said bio-compatible polymer is selected from one or more of polylactic acid, polyglycolic acid, polycitric acid, polymalic acid, a lactic/glycolic acid copolymer, poly  $\alpha$ -cyanoacrylic acid ester, poly  $\beta$ -hydroxy-lactic acid, polytetramethylene oxalate, polyorthoester, polyethylene carbonate, poly  $\gamma$ -benzyl-L-glutamic acid, and poly L-alanine.

17. The process for producing a sustained release microsphere comprising an antipsychotic as defined in any of Claims 10 through 16, wherein said hydrophobic antipsychotic is in the form of fine crystals having the average particle size of no more than 5  $\mu\text{m}$ .

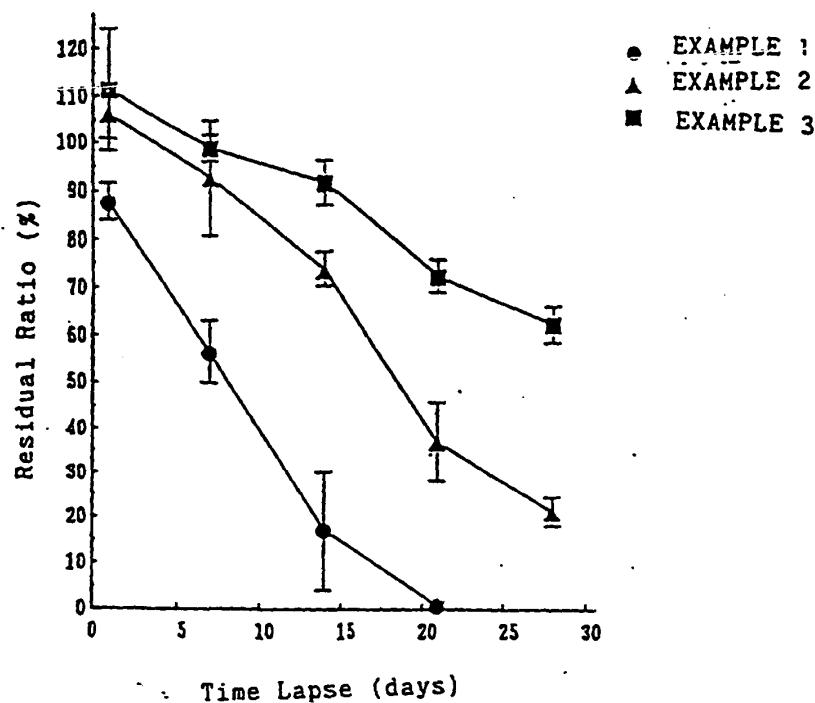
18. The process for producing a sustained release microsphere comprising an antipsychotic as defined in any of Claims 10 through 17, wherein the solvent used for preparation of the bio-compatible polymer solution has the boiling temperature of not higher than 120 °C, and is substantially immiscible with water.

19. The process for producing a sustained release microsphere comprising an antipsychotic as defined in any of Claims 10 through 18, wherein the aqueous phase contains one or more of emulsifying agents, which are selected from the group of an anionic surface active agent, a nonionic surface active agent, polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl alcohol, carboxymethyl cellulose, lecithin, and gelatin.

20. The process for producing a sustained release microsphere comprising an antipsychotic as defined in any of Claims 10 through 18, wherein said sustained release microsphere containing an antipsychotic is an aqueous dispersion.

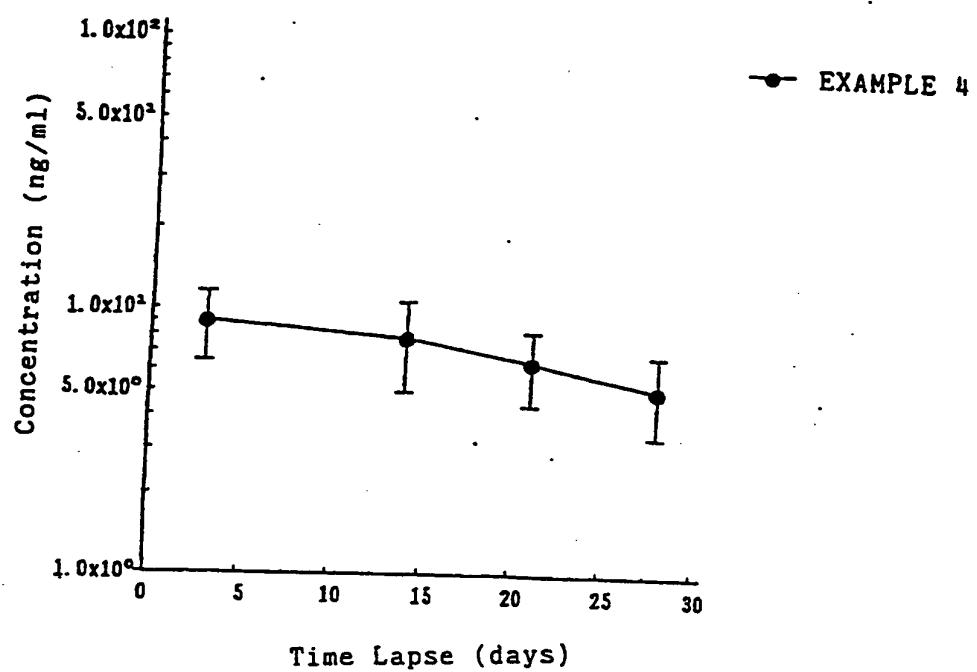
图 一

FIGURE 1



X   

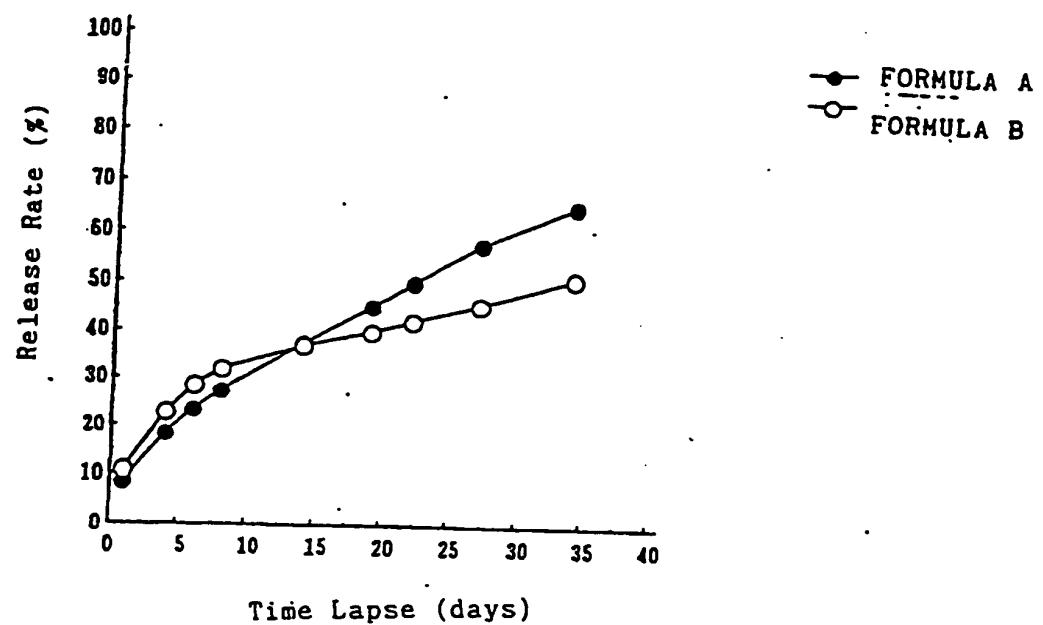
FIGURE 2



2 / 3

图 三

FIGURE 3





PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 A61K 9/16, 31/445		(II) 国際公開番号 A1	WO 94/10982
		(43) 国際公開日 1994年5月26日 (26.05.94)	
(21) 国際出願番号 (22) 国際出願日 1993年11月15日 (15. 11. 93)		PCT/JP93/01673	添付公開書類 国際出願登録書類
(30) 优先権データ 特願平4/332441 1992年1月17日 (17. 01. 92)		JP	
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 吉富製薬株式会社 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) (JP/JP) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka, (JP)			
(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 木野重美 (KINO, Shigemi) (JP/JP) 足尾智則 (OSAJIMA, Tomonori) (JP/JP) 水田博志 (MIZUTA, Hiroaki) (JP/JP) 〒871 福岡県糸島郡吉富町大字小枝955番地 吉富製薬株式会社 研究研究所内 Fukuoka, (JP)			
(74) 代理人 弁護士 高宮敏朗 (TAKAMIYAGI, Masaru) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 吉富製薬株式会社内 Osaka, (JP)			
(81) 指定国 OA, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).			
(54) Title : SUSTAINED-RELEASE MICROSPHERE CONTAINING ANTISSYCHOTIC AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME			
(54) 発明の名称 指定国: 含有抗精神病マイクロスフェアの製造法			
(57) Abstract			
<p>A sustained-release microsphere produced by enclosing a hydrophobic antipsychotic such as bromperidol or haloperidol in a base comprising a biocompatible polymer such as polylactic acid or a lactic acid/glycolic acid copolymer. It can exhibit a desired pharmacological effect, where a long-term administration is necessary, by injecting once every 1 to 8 weeks instead of every day. As a result, a remarkable improvement can be expected in the compliance during maintenance therapy. In addition, the use of the biocompatible polymer serves to entirely dispense with surgical operations such as implantation, facilitates hypodermic and intramuscular injection just like the case of suspending injection, and can dispense with the withdrawal of the microsphere. Furthermore, the microsphere can be administered with little aversion and pain.</p>			

(57) 要約

プロムペリドールまたはハロペリドールなどの疎水性抗精神病薬をポリ乳酸または乳酸・グリコール酸共重合体などの生体内組織適合性高分子重合物からなる基剤に包含させてなる徐放性マイクロスフェアおよびその製造法。

長期間投与が必要な場合に、毎日投与するかわりに1~8週間に1回の注射で所望の薬理効果が得られる。その結果、維持療法時のコンプライアンスの著しい向上が期待できる。また、生体内組織適合性高分子重合物を用いているので、埋め込みなどの外科手術が一切不要で、一般の懸濁注射剤とまったく同様に容易に皮下および筋肉内に投与でき、再び取り出す必要がない。さらに、投与時の抵抗感、痛みが少ない。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT イーストリア	DE ドイツ	KR 大韓民国	PL ポーランド
AU オーストラリア	DK デンマーク	KZ カザフスタン	PT ポルトガル
BB バルバドス	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	RO ルーマニア
BE ベルギー	FI フィンランド	LK スリランカ	RU ロシア連邦
BP ブルキナ・ファソ	FR フランス	LU ルクセンブルグ	SD スーダン
BG ブルガリア	GA ガボン	LV ラトヴィア	SE スウェーデン
EJ ベナン	GB イギリス	MC モナコ	SI スロヴェニア
BR ブラジル	GB ジョージア	MD モルドバ	SK スロバキア共和国
BY ベラルーシ	GN ギニア	MG マダガスカル	SN セネガル
CA カナダ	GR ギリシャ	ML マリ	TD ナイダード
CF 中央アフリカ共和国	HU ハンガリー	MN モンゴル	TG トーゴ
CG コンゴ	IE アイルランド	MR モーリタニア	TJ タジキスタン
CH スイス	IT イタリー	MW マラウイ	TT トリニダードトバゴ
CI コート・ジボアール	JP 日本	NE ニジェール	UA ウクライナ
CM カメルーン	KE ケニア	NL オランダ	US 米国
CN 中国	KG キルギスタン	NO ノルウェー	UZ ウズベキスタン共和国
CS チェコスロバキア	KP 朝鮮民主主義人民共和国	NZ ニュージーランド	VN ヴィエトナム
CZ チェコ共和国			

## 明細書

## 抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェアおよびその製造法

## 「技術分野」

本発明は、疎水性の抗精神病薬を有効成分として含有する徐放性マイクロスフェアおよびその製造法に関する。

## 「背景技術」

精神科薬物療法では、継続服用による維持療法により症状の再発を防止し、患者の生活指導が可能になってきたと言われている。しかしながら、抗精神病薬による維持療法は、錠剤または細粒剤を用いる1日1回または数回にわけて経口投与が行われているのが現状であり、維持療法時におけるコンプライアンス(Compliance)の低下が症状の再発または再入院の一因となっている。したがって、社会復帰後または外来維持療法時のコンプライアンスを高める工夫をしなければならないという問題があった。

この課題に対し、従来、薬物をデカン酸エステルまたはエナント酸エステルとして含有する持効性注射剤が使用されている。たとえば、ハロベリドールやプロムベリドールのデカン酸エステルは、特開昭56-8318号公報に記載され、フルフェナジンのデカン酸エステルまたはエナント酸エステルも知られており、治療現場に供されている。

しかしながら、これらの持効性注射剤は、投与方法が筋肉内投与に限定されていること、油性注射剤であるため、筋肉内組織への油の分散性が小さいため、投与時の抵抗が大きいこと、および投与時に患者に激しい疼痛感を与えることという問題があり、また、有効成分のエステル体は、生体内においてエステラーゼの影響を受けて活性体を徐々に放出することにより徐放効果を示すが、一般に薬物の生体内での放出は、投与部位からリンパ系への移行速度および酵素活性に依存しているため、個体差や年齢によるバラツキが生ずる可能性があると考えられることから、原薬そのものを用いる持効性注射剤が求められている。

ところで、特開昭62-201816号、特公平1-57087号、特開平2-124814号の各公報には、水溶性薬物について1週間から1ヶ月に1回の投与が可能な徐放性マイクロカプセルおよびその製造法が記載されている。また、

特開昭55-33414号公報には、疎水性薬物とポリ乳酸を共通の有機溶媒に溶解して、相分離剤を添加し、乳化させた後、溶媒を留去して微小粒子を取得する、いわゆる液中乾燥法が開示されている。

#### 「発明の開示」

本発明者らは、疎水性抗精神病薬による維持療法時のコンプライアンスを高めるため、薬物を化学修飾することなく、それ自体を有効成分とする徐放性製剤を開発することを目的として鋭意研究を重ねてきた。その結果、疎水性抗精神病薬を生体内分解性機能を有する生体内組織適合性高分子重合物からなる基剤に包含させて徐放性マイクロスフェア製剤とし、これを皮下または筋肉内投与することによって、1週間以上にわたってほぼ一定速度で薬物放出が可能となることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、(1)疎水性抗精神病薬を生体内組織適合性高分子重合物からなる基剤に包含させてなる抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェア、および(2)疎水性抗精神病薬を含む生体内組織適合性高分子重合物の溶液を油層とし、この油層を水層中に加え、次いで乳化操作を行い、O/W型乳化物を作り、その後油層中の溶媒を液中乾燥法により脱離させることを特徴とする抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェアの製造法に関する。

本発明に適用される疎水性抗精神病薬としては、ハロペリドール、プロムペリドール、フルフェナジン、クロルプロマジン、スルビリド、カルピラミン、クロカブラン、モサブラン、リスペリドン、クロザビン、オランザビンおよびセルチンドールまたはその医薬として許容される酸付加塩から選ばれ、好ましくはハロペリドール、プロムペリドール、マレイン酸フルフェナジン、クロルプロマジン、ヒベンズ酸クロルプロマジン、スルビリド、塩酸カルピラミン、マレイン酸カルピラミン、塩酸クロカブラン、塩酸モサブラン、リスペリドン、クロザビン、オランザビンおよびセルチンドールからなる群から選ばれ、特に好ましくはハロペリドールまたはプロムペリドールが挙げられる。

本発明の徐放性マイクロスフェアを構成する基剤は、1回の投与で一定の血漿中濃度を維持し、長期間にわたって安定に効力を発揮させる機能を付与するものでなければならない。そのような機能を有する基剤として生体内分解性機能を有

する生体内組織適合性高分子重合物を用いる。本発明の徐放性マイクロスフェアは、これに疎水性抗精神病薬を包含されるように構成させたものである。このような生体内組織適合性高分子重合物として、脂肪酸エステルの重合体またはその共重合体、ポリアクリル酸エステル類、ポリヒドロキシ酪酸類、ポリアルキレンオキサレート類、ポリオルソエステル、ポリカーボネートおよびポリアミノ酸類が挙げられ、これらは1種または2種以上混合して用いることが出来る。ここで、脂肪酸エステルの重合体またはその共重合体とは、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリクエン酸、ポリリンゴ酸および乳酸・グリコール酸共重合体が挙げられ、これらは同様に1種または2種以上混合して使用される。その他にポリ $\alpha$ -シアノアクリル酸エステル、ポリ $\beta$ -ヒドロキシ酪酸、ポリトリメチレンオキサレート、ポリオルソエステル、ポリオルソカーボネート、ポリエチレンカーボネート、ポリ $\gamma$ -ベンジル-L-グルタミン酸およびポリL-アラニンの1種または2種以上も使用出来る。好ましくは、ポリ乳酸、ポリグリコール酸または乳酸・グリコール酸共重合体が使用される。

本発明に使用されるこれらの生体内組織適合性高分子重合物の平均分子量は、約2000から約80000のものが好ましく、より好ましくは約5000から約20000の範囲のものから選定される。この生体内組織適合性高分子重合物として乳酸・グリコール酸共重合体を用いる場合、乳酸とグリコール酸との組成比は約100:0から50:50の範囲のものが使用可能であり、好ましくは、75:25および50:50のものである。

これら高分子重合物の使用量は、薬物放出の速度および期間等によって決定され、薬物に対し、約0.2から約10000重量倍の量で調整されるが、好ましくは約1から1000重量倍の量の高分子重合物を本発明マイクロスフェア製剤の基剤として用いるのがよい。

上記高分子重合物を含む溶液（油層）は、高分子重合物を溶媒中に溶解したものが用いられる。油層中の高分子重合物の濃度は、約0.5から約90% (W/W)、さらに好ましくは約2から約60% (W/W) から選ばれる。

該溶媒としては、沸点が約120°C以下で、かつ水と混和しない性質のもので、高分子重合物を溶解するものであればよく、たとえばハロゲン化アルカン（ジク

ロロメタン、クロロホルム、クロロエタン、ジクロロエタン、トリクロロエタンなど)、酢酸エチル、エチルエーテル、シクロヘキサン、ベンゼン、n-ヘキサン、トルエンなどが挙げられ、これらは2種以上混合して用いてもよい。

マイクロスフェアの製造方法は、生体内組織適合性高分子重合物を溶媒に溶解したものに、疎水性抗精神病薬を加えて溶解または分散し、油層とする。このようにして得られた油層を水層中に加え、ついで乳化操作を行い、O/W型乳化物をつくる。その後、油層中の溶媒を液中乾燥法により脱離させ、マイクロスフェアを調製する。

薬物を分散し油層とする場合は、薬物を微細化して用いてもよい。微結晶を用いることにより、マイクロスフェアの表面はスムーズになり、また、より0次に近い薬物の放出を示すようになる。これは、上記高分子重合物と薬物の接触面積の増大に伴う相互作用の増加による初期放出速度の減少および放出後期における薬物表面積の増大に伴う放出速度の増加により、0次に近い放出性を示すようになると考えられる。微細化した薬物の平均粒子径として10μm以下の範囲が挙げられ、より好ましくは平均粒子径が5μm以下の範囲(約0.1～約5μm、好ましくは0.5～5μm)にあることが望まれる。薬物の微細化は、通常用いられる方法が採用される。該方法としては、たとえばジェットミル、ボールミル、振動ミル、ハンマーミル、コロイドミルなどが用いられる。

本発明のマイクロスフェアを調製するにあたり、水層中に乳化剤を加えるのが好ましく、その例としては、一般に安定なO/W型乳化物を形成するものであればいずれでもよいが、たとえば、アニオン性界面活性剤(オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなど)、非イオン性界面活性剤(ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体など)、あるいはポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチンなどが挙げられ、これらの中の1種類か、またはいくつかを組み合わせて使用してもよい。使用の際の濃度は約0.01%から約20%の範囲から適宜選定でき、より好ましくは約0.05%から約10%の範囲で用いられる。

油層の溶媒の脱離は、通常用いられる方法(液中乾燥法:近藤保著「マイクロ

カプセルその機能と応用」第78頁、財団法人日本規格協会、1991年3月20日発行)が採用される。該方法としては、プロペラ型攪拌機、あるいはマグネット・スターラーなどで攪拌しながら徐々に減圧して行うか、ロータリーエバボレーターなどを用いて、真空度を調節しながら脱離する。

このようにして得られたマイクロスフェアは遠心分離あるいは濾過して分取した後、マイクロスフェアの表面に付着している遊離の薬物、乳化剤などを、蒸留水で数回繰り返し洗浄し、必要であれば加温し、減圧下でマイクロスフェア中の水分の脱離およびマイクロスフェア中の溶媒の脱離をより完全に行う。

上記で得られたマイクロスフェアは、必要であれば軽く粉碎した後、篩過して大きすぎるマイクロスフェア部分を除去する。マイクロスフェアの粒子径は、注射用懸濁液として使用する場合には、その分散性、通針性を満足させる範囲であればよく、たとえば平均径として約0.5から約400μmの範囲が挙げられ、より好ましくは約0.5から約200μmの範囲にあることが望まれる。

本発明のマイクロスフェアは分散剤(ポリソルベート80、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸ナトリウムなど)、保存剤(メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノールなど)、等張化剤(塩化ナトリウム、グリセリン、ソルビトール、ブドウ糖など)などとともに水性懸濁液とするか、またはオリーブ油、ゴマ油、落花生油、錦実油、コーン油などの植物油、プロピレングリコールなどに分散して油性懸濁剤とすることにより徐放性注射剤を調剤することができる。なお、注射する際の抵抗感を少なくするために、本発明の徐放性マイクロスフェア製剤は水性懸濁液として使用するのが好ましい。

さらに、本発明のマイクロスフェアの徐放性注射剤は、上記の組成以外に、賦形剤(マンニトール、ソルビトール、ラクトース、ブドウ糖など)を加えて、再分散した後、凍結乾燥もしくは噴霧乾燥して固形化し、用時に注射用蒸留水あるいは適当な分散媒を加えることにより調製することもでき、この場合、より安定した徐放性注射剤が得られる。

本発明の徐放性マイクロスフェアの有効成分である疎水性抗精神病薬の投与量は、その対象となる疾患、患者の症状、年齢等にあわせて決めることができるが、

通常成人一回当たり 5～5000 mg、好ましくは 10～2000 mg である。本発明製剤は、水による高分子重合物の加水分解に依存して有効成分を放出するため、個体差が少なく、筋肉内ばかりでなく皮下投与も可能である。

#### 「図面の簡単な説明」

第 1 図は、実施例 1 から 3 で得られたマイクロスフェアをラット筋肉内投与した後の投与部位におけるプロムペリドールの残存量を示す図である。

第 2 図は、実施例 4 で得られたハロペリドール含有マイクロスフェアをラット筋肉内投与した後の血漿中濃度推移を示す図である。

第 3 図は、実験例 3 で得られたマイクロスフェアのインビトロでの放出試験結果を示す図である。

#### 「発明を実施するための最後の形態」

以下に実施例および実験例を挙げて、本発明をさらに具体的に説明する。

#### 実施例 1

d 1 - 乳酸・グリコール酸共重合体 (50:50) (分子量約 20000) をジクロロメタン 3 ml に溶解し、40% の溶液を調製した。これに、プロムペリドール (平均粒子径: 13.0  $\mu\text{m}$ ) 190 mg を溶解させ、混合溶液とした。これを、0.5% ポリビニルアルコール (ゴーセノール EG-40、日本合成化学工業) 1000 ml に注入し、ホモジナイザー (特殊機器工業) で分散させ、O/W 型乳化物を調製した。この後、O/W 型乳化物を通常の攪拌機でゆっくり攪拌し、マイクロスフェアがジクロロメタンの揮散とともに固化した後、遠心分離器で捕集し、同時に蒸留水で水洗した。捕集されたマイクロスフェアは凍結乾燥によって粉末として得られた。

#### 実施例 2

d 1 - ポリ乳酸 (分子量約 10000) をジクロロメタン 3 ml に溶解し、20% の溶液を調製した。これに、プロムペリドール (平均粒子径: 2.5  $\mu\text{m}$ ) 190 mg を懸濁させ、混合溶液とした。以下、実施例 1 と同様にしてプロムペリドール含有マイクロスフェアを得た。

#### 実施例 3

d 1 - ポリ乳酸 (分子量約 20000) をジクロロメタン 3 ml に溶解し、2

0%の溶液を調製した。これに、プロムペリドール（平均粒子径：13.0 $\mu$ m）85mgを溶解させ、混合溶液とした。以下、実施例1と同様にしてプロムペリドール含有マイクロスフェアを得た。

#### 実施例4

d-1-ボリ乳酸（分子量約10000）をジクロロメタン4mlに溶解し、30%の溶液を調製した。これに、ハロペリドール（平均粒子径：3.0 $\mu$ m）380mgを懸濁させ、混合溶液とした。以下、実施例1と同様にしてハロペリドール含有マイクロスフェアを得た。

#### 実施例5

薬物にマレイン酸フルフェナジン、クロルプロマジン、ヒベンズ酸クロルプロマジン、スルピリド、塩酸カルビプラミン、マレイン酸カルビプラミン、塩酸クロカプラミン、塩酸モサプラミン、リスペリドン、クロザビン、オランザビンまたはセルチンドールを用いて上記実施例と同様にしてマイクロスフェアを得る。

#### 実験例1

前記実施例1から3で得たプロムペリドール含有マイクロスフェアを生理食塩水に懸濁し、プロムペリドールとして12.5mgの投与量でSDラット系雄性ラット（15週齢）の大腿筋肉内に投与した。一定時間経過後、各時間毎に投与部位に残存しているマイクロスフェアを回収し、プロムペリドールの残存量を測定した。その結果、第1図に示すように、ほぼ一定速度で薬物を放出していることが確認された。

#### 実験例2

前記実施例4で得たハロペリドール含有マイクロスフェアをマンニトールで等張化した0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液に懸濁し、ハロペリドールとして25mgの投与量でSD系雄性ラット（13週齢）の大腿筋肉内に投与した。一定時間経過後、各時間毎に眼静脈から採血し、血漿中濃度を測定した。その結果、第2図に示すように、ハロペリドールの血漿中濃度が持続していることが確認された。

#### 実験例3

下記処方AおよびBで得られたプロムペリドール含有マイクロスフェア25m

gを20mlの生理食塩水に分散させ、振盪恒温槽（ヤマト科学）を用いて、37°C、80回/分で振盪させた。経時的に試験液を採取し、紫外吸光光度法（245nm）にて放出率を算出した。その結果、第3図に示すように、微細化したプロムペリドールからなる処方Aのマイクロスフェアは、ほぼ0次で薬物を放出していることが確認された。

#### 処方A

d1-ポリ乳酸（分子量約5000）をジクロロメタン3mlに溶解し、12%の溶液を調製した。これに、プロムペリドール（平均粒子径：2.5μm）190mgを懸濁させ、混合溶液とした。以下、実施例1と同様にしてプロムペリドール含有マイクロスフェアを得た。

#### 処方B

処方Aの平均粒子径：2.5μmのプロムペリドールの代わりに未粉碎のプロムペリドール（平均粒子径：13.0μm）を使用した。

#### 「産業上の利用可能性」

本発明の疎水性抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェア製剤は、たとえば次の特徴を有するため、精神病患者の維持療法におけるコンプライアンスの著しい向上が期待できる。

(1)長期間投与が必要な場合に、毎日投与する代わりに、1～8週間に1回の注射で所望の薬理効果が持続して得られる。

(2)生体内分解性高分子重合物を用いているので、埋め込みなどの外科手術が一切不要で、一般の懸濁注射剤とまったく同様に容易に皮下および筋肉内に投与でき、再び取り出す必要がない。

(3)投与時の痛み、抵抗感が少ない。

## 請求の範囲

1. 淋水性抗精神病薬を生体内組織適合性高分子重合物からなる基剤に包含させてなる抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェア。
2. 淋水性抗精神病薬がハロペリドール、プロムペリドール、フルフェナジン、クロルプロマジン、スルビリド、カルピプラミン、クロカブラミン、モサプラミン、リスペリドン、クロザビン、オランザビンおよびセルチンドールまたはその医薬として許容される酸付加塩から選ばれる請求の範囲第1項記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェア。
3. 淋水性抗精神病薬がハロペリドール、プロムペリドール、マレイン酸フルフェナジン、クロルプロマジン、ヒベンズ酸クロルプロマジン、スルビリド、塩酸カルピプラミン、マレイン酸カルピプラミン、塩酸クロカブラミン、塩酸モサプラミン、リスペリドン、クロザビン、オランザビンおよびセルチンドールから選ばれる請求の範囲第1または2項記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェア。
4. 淋水性抗精神病薬がハロペリドールおよびプロムペリドールから選ばれる請求の範囲第1項記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェア。
5. 生体内組織適合性高分子重合物が脂肪酸エステルの重合体またはその共重合体、ポリアクリル酸エステル類、ポリヒドロキシ酸類、ポリアルキレンオキサレート類、ポリオルソエステル、ポリカーボネートおよびポリアミノ酸類の1種または2種以上から選ばれる請求の範囲第1項記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェア。
6. 生体内組織適合性高分子重合物がポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリクエン酸、ポリリンゴ酸および乳酸・グリコール酸共重合体の1種または2種以上から選ばれる脂肪酸エステルの重合体またはその共重合体である請求の範囲第1～5項のいずれかに記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェア。
7. 生体内組織適合性高分子重合物がポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリクエン酸、ポリリンゴ酸、乳酸・グリコール酸共重合体、ポリ $\alpha$ -シアノアクリル酸エステル、ポリ $\beta$ -ヒドロキシ酸、ポリトリメチレンオキサレート、ポリオルソエステル、ポリオルソカーボネート、ポリエチレンカーボネート、ポリ $\gamma$ -ベンジル-L-グルタミン酸およびポリ-L-アラニンの1種または2種以上から選ば

れる請求の範囲第1～6項のいずれかに記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェア。

8. 淀水性抗精神病薬が平均粒子径5μm以下の微結晶である請求の範囲第1～7項のいずれかに記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェア。

9. 抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェアが水性懸濁剤である請求の範囲第1～8項のいずれかに記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェア。

10. 淀水性抗精神病薬を含む生体内組織適合性高分子重合物の溶液を油層とし、この油層を水層中に加え、次いで乳化操作を行い、O/W型乳化物を作り、その後、油層中の溶媒を液中乾燥法により脱離させることを特徴とする抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェアの製造法。

11. 淀水性抗精神病薬がハロペリドール、プロムペリドール、フルフェナジン、クロルプロマジン、スルビリド、カルピプラミン、クロカプラミン、モサプラミン、リスペリドン、クロザビン、オランザビンおよびセルチンドールまたはその医薬として許容される酸付加塩から選ばれる請求の範囲第10項記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェアの製造法。

12. 淀水性抗精神病薬がハロペリドール、プロムペリドール、マレイン酸フルフェナジン、クロルプロマジン、ヒベンズ酸クロルプロマジン、スルビリド、塩酸カルピプラミン、マレイン酸カルピプラミン、塩酸クロカプラミン、塩酸モサプラミン、リスペリドン、グロザビン、オランザビンおよびセルチンドールから選ばれる請求の範囲第10または11項記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェアの製造法。

13. 淀水性抗精神病薬がハロペリドールおよびプロムペリドールから選ばれる請求の範囲第10項記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェアの製造法。

14. 生体内組織適合性高分子重合物が脂肪酸エステルの重合体またはその共重合体、ポリアクリル酸エステル類、ポリヒドロキシ酸類、ポリアルキレンオキサレート類、ポリオルソエステル、ポリカーボネットおよびポリアミノ酸類の1種または2種以上から選ばれる請求の範囲第10項記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェアの製造法。

15. 生体内組織適合性高分子重合物がポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリクエ

ン酸、ポリリンゴ酸および乳酸・グリコール酸共重合体の1種または2種以上から選ばれる脂肪酸エステルの重合体またはその共重合体である請求の範囲第10～14項のいずれかに記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェアの製造法。

16. 生体内組織適合性高分子重合物がポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリクエン酸、ポリリンゴ酸、乳酸・グリコール酸共重合体、ポリ $\alpha$ -シアノアクリル酸エステル、ポリ $\beta$ -ヒドロキシ酪酸、ポリトリメチレンオキサレート、ポリオルソエステル、ポリオルソカーボネート、ポリエチレンカーボネート、ポリアーベンジル-L-グルタミン酸およびポリL-アラニンの1種または2種以上から選ばれる請求の範囲第10～15項のいずれかに記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェアの製造法。

17. 疏水性抗精神病薬が平均粒子径5 $\mu$ m以下の微結晶である請求の範囲第10～16項のいずれかに記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェアの製造法。

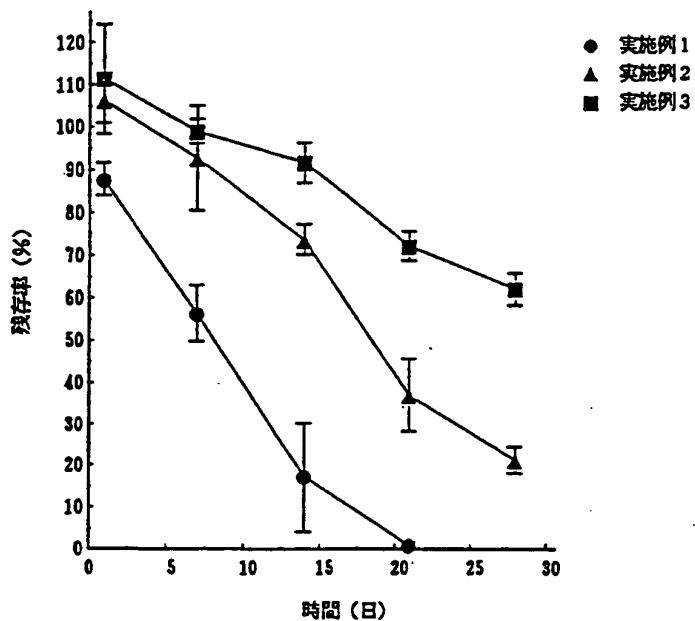
18. 生体内組織適合性高分子重合物の溶液の溶媒が、沸点120℃以下で、水と混和しない溶媒である請求の範囲第10～17項のいずれかに記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェアの製造法。

19. 水層に乳化剤としてアニオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、レシチンおよびゼラチンから選ばれる1種または2種以上を添加してなる請求の範囲第10～18項のいずれかに記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェアの製造法。

20. 抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェアが水性懸濁剤である請求の範囲第10～19項のいずれかに記載の抗精神病薬含有徐放性マイクロスフェアの製造法。

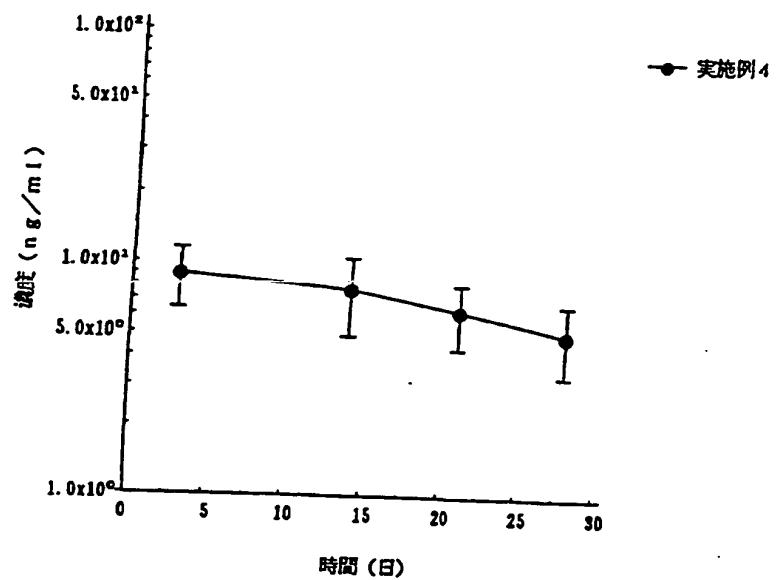
## 図 面

第 1 図



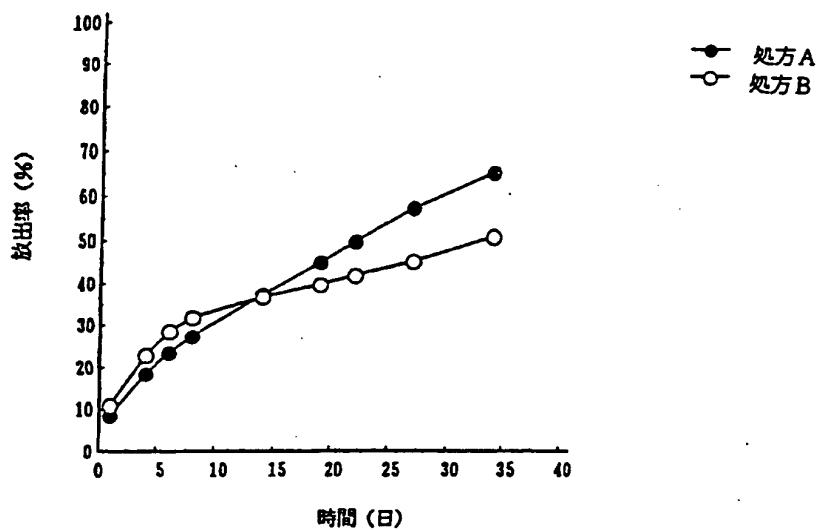
## 図 面

## 第 2 図



## 図 面

## 第 3 図



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01673

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>5</sup> A61K9/16, A61K31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>5</sup> A61K9/14-9/16, 9/20-26, 9/50-9/52, A61K47/34,  
A61K31/445, 31/40

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category <sup>a</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, A, 63-122620 (Sanraku Inc. and another), May 26, 1988 (26. 05. 88), Claim; lines 6 to 13, upper right column, lines 10 to 12, lower right column, page 2, lines 8 to 15, upper right column, page 4 & EP, A, 269921 & US, A, 4994281	1-20
A	JP, A, 56-8318 (Janssen Pharmaceutica N.V.), January 28, 1981 (28. 01. 81) & DE, A, 3024305 & GB, A, 2054371	1-9
A	JP, A, 59-130211 (Ralurre Clord), July 26, 1984 (26. 07. 84) & EP, A, 107557 & GB, A, 2129301	1-9

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

• Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E"	earlier document but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
January 31, 1994 (31. 01. 94)	February 22, 1994 (22. 02. 94)

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.
---	-------------------------------------

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. CL<sup>8</sup> A61K9/16, A61K31/445

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. CL A61K9/14-9/16, 9/20-26, 9/50-9/52,  
A61K47/34, A61K31/445, 31/40

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリーや	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, A. 63-122620 (三楽株式会社 他), 26. 5月. 1988 (26. 05. 88), 特許請求の範囲、第2頁右上欄第6-13行、同頁右下欄 第10-12行、第4頁右上欄第8-15行 & EP, A. 269921 & US, A. 4994281	1-20
A	JP, A. 56-8318 (シャンセン・ファーマシューチカ・ ナーミローゼ・フェンノートシャッブ), 28. 1月. 1981 (28. 01. 81)	1-9

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリーや 「A」特に記載のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に起因する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」図版による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の の後に公表された文献	「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため に引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規 性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文 献との、当審官にとって自明である組合せによって進歩性 がないと考えられるもの 「Z」同一パテントファミリー文献
--	--

国際調査を完了した日 31. 01. 94	国際調査報告の発送日 22. 02. 94
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 後藤圭次 電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き)、関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A1	& DE, A, 3024305 & GB, A, 2054371 JP, A, 59-130211 (クロード・ラルーレ), 26. 7月. 1984 (26. 07. 84) & EP, A, 107557 & GB, A, 2129301	1-9

